



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ **Offenlegungsschrift**  
⑯ **DE 198 34 818 A 1**

⑯ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 7/48**  
A 61 K 7/42

**DE 198 34 818 A 1**

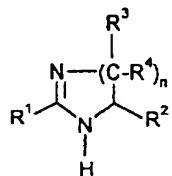
⑯ Aktenzeichen: 198 34 818.5  
⑯ Anmeldetag: 1. 8. 1998  
⑯ Offenlegungstag: 3. 2. 2000

⑯ Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

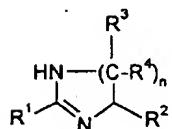
⑯ Erfinder:  
Bünger, Joachim, Dr., 64823 Groß-Umstadt, DE;  
Driller, Hans-Jürgen, Dr., 64823 Groß-Umstadt, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑯ Kosmetische Formulierung  
⑯ Kosmetische Formulierungen, die  
a) eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den  
Verbindungen der Formeln Ia und Ib



Ia



Ib,

den physiologischen verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib enthalten, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und n die in Anspruch 1 gegebenen Bedeutungen besitzen, und  
b) eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten enthalten, zeichnen sich insbesondere dadurch aus, daß die in der kosmetischen Formulierung enthaltenen Enzyme, Vitamine und/oder Vitamin-Derivate stabilisiert und vor Denaturierung geschützt sind.

**DE 198 34 818 A 1**

# DE 198 34 818 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft kosmetische Formulierungen enthaltend

5 a) eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

R<sup>1</sup> H oder Alkyl,

R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

bedeuten und

b) eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten.

Enzyme, Vitamine und Vitamin-Derivate besitzen häufig eine geringe Stabilität und sind *in vitro* einer Reihe denaturierender bzw. destabilisierender Bedingungen ausgesetzt. Beispielsweise sind derartige Substanzen empfindlich gegenüber Veränderungen des sie umgebenden Mediums und gegenüber Temperaturschwankungen. Während Vitamine und Vitamin-Derivate zwar in der Regel als Pulver stabil sind, trifft dies für wässrige Formulierungen prinzipiell nicht zu. Die Lagerung von Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten über einen längeren Zeitraum führt daher zu einer Abnahme ihrer Aktivität. Besonders schwierig ist die Anwendung derartiger Substanzen in Kosmetika, da diese topisch applizierten Produkte großen Temperatur- und Feuchtigkeitsschwankungen auf der Haut ausgesetzt sind und nach dem gleichmäßigen Verteilen auf der Haut in der Regel schnell austrocknen. Dadurch kann eine Denaturierung bzw. Destabilisierung der Enzyme, Vitamine und Vitamin-Derivate auftreten, bevor diese aus dem Depot auf der Hautoberfläche an ihren Wirkort in tiefere Schichten der Epidermis gelangen.

Sollen dennoch Enzyme, Vitamine und Vitamin-Derivate als Bestandteile von Kosmetika verwendet werden, müssen diese in hohen Konzentrationen eingesetzt und durch geeignete Transport- bzw. Carrier-Systeme möglichst schnell zum Wirkort transportiert werden.

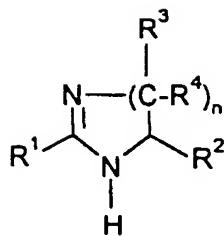
Das Problem der Abnahme der Aktivität von Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten tritt insbesondere auch in Formulierungen auf, in denen diese Substanzen über einen längeren Zeitraum eine möglichst hohe Aktivität besitzen müssen. Dies ist beispielsweise bei Formulierungen mit einer gleichmäßigen Freisetzung der Enzyme, Vitamine und Vitamin-Derivate über einen längeren Zeitraum, was auch als "Depot-Effekt" bezeichnet wird, der Fall.

Aus den obengenannten Gründen ist es notwendig, Enzyme, Vitamine und Vitamin-Derivate in kosmetischen Formulierungen zu stabilisieren und vor Denaturierung zu schützen.

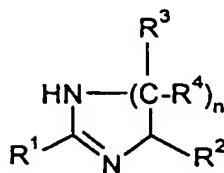
Es bestand daher die Aufgabe, kosmetische Formulierungen enthaltend Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten zur Verfügung zu stellen, die sich dadurch auszeichnen, daß derartige in der Formulierung enthaltene Substanzen eine möglichst langdauernd hohe Aktivität besitzen und die kosmetischen Formulierungen darüber hinaus in vorteilhafter Weise zur Pflege und Prophylaxe einer trockenen und/oder schuppigen Haut geeignet sind.

Überraschend wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe durch die Bereitstellung von kosmetischen Formulierungen enthaltend

65 a) eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



5



10

15

15

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei R<sup>1</sup> H oder Alkyl, R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH, n 1, 2 oder 3, Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest bedeuten und b) eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten

20

25

30

gelöst wird.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden alle vor- und nachstehenden Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib als "Ectoin oder Ectoin-Derivate" bezeichnet.

Die Erfindung betrifft weiterhin

35

- die Verwendung von einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten und einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung,
- ein Verfahren zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Formulierungsform bringt, sowie
- die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib zum Schutz und/oder zur Stabilisierung von einer oder mehreren in einer kosmetischen Formulierung enthaltenen Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten.

40

45

50

55

60

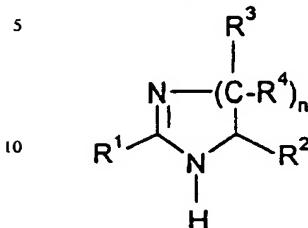
Die in den erfindungsgemäßen kosmetischen Formulierungen enthaltenen Ectoine oder Ectoin-Derivate schützen die Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten in der Formulierung gegen Stressfaktoren, wie Schwankungen des Wassergehalts und der Temperatur nach topischer Applikation auf die Haut. Zudem schützt Ectoin oder seine Derivate die genannten Substanzen gegen hohe Salz- oder Ionenkonzentrationen in der erfindungsgemäßen kosmetischen Formulierung. Durch die stabilisierende Wirkung des Ectoins oder der Ectoin-Derivate, werden die in der kosmetischen Formulierung enthaltenen Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten nach dem Auftragen auf die Hautoberfläche langsamer destabilisiert bzw. denaturiert, so daß ein Depot-Effekt mit hoher Aktivität der Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten möglich ist. Die Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten werden durch Ectoin oder seine Derivate aber auch vor der topischen Applikation in der Formulierung geschützt. Dies wirkt sich in vorteilhafter Weise in einer Erhöhung der Lagerstabilität einer Formulierung, die derartige Substanzen enthält, aus.

Der Schutz der Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten in der kosmetischen Formulierung durch Ectoin oder seine Derivate wirkt sich in unterschiedlicher Weise vorteilhaft auf die menschliche Haut aus. Beispielsweise werden dadurch die antioxidativen Wirkungen, die gegen das Altern der Haut gerichteten Wirkungen ("antiage-Wirkungen"), die gegen die Faltenbildung gerichteten Wirkungen, die hautglättenden Wirkungen und die keratolytischen Wirkungen dieser Substanzen auf die menschliche Haut unterstützt bzw. geschützt, d. h. dem vorzeitigen Verlust oder der vorzeitigen Verminderung dieser Wirkungen durch den Verlust oder die Abnahme der Aktivität der Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten wird entgegengewirkt.

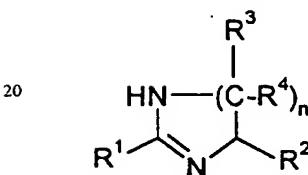
# DE 198 34 818 A 1

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von

a) einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



Ia



Ib,

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

R<sup>1</sup> H oder Alkyl,  
 R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>,  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH,  
 n 1, 2 oder 3,  
 Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und  
 R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest  
 bedeuten und

b) einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten

35 zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung

- zur Pflege und/oder Prophylaxe einer trocknen und/oder schuppigen Haut oder Kopfhaut, insbesondere zur Erhöhung und/oder Stabilisierung des Feuchtigkeitsgehalts der Haut,
- 40 – zum Schutz der menschlichen Haut gegen Stressfaktoren, insbesondere gegen Trockenheit durch hohe Temperaturen oder sehr niedrige Temperaturen bei geringer Luftfeuchtigkeit und/oder gegen hohe Salzkonzentration auf der Haut,
- zum Schutz von Zellen, Proteinen, und/oder Biomembranen der menschlichen Haut,
- zum Schutz der Mikroflora der menschlichen Haut und/oder
- 45 – zur Stabilisierung der Hautbarriere.

50 Die gesunde menschliche Haut wird an ihrer Oberfläche, dem Stratum corneum, von einer großen Anzahl konsensalisch lebender Mikroorganismen kolonisiert. Aus der großen Vielfalt dieser Mikroorganismen leben nur wenige ständig auf der Haut und bilden so die residente Hautflora. Die Hauptvertreter der residenten Flora auf der menschlichen Haut sind Staphylococci, Micrococcen, coryneforme Bakterien und Pityrosporen. Diese leben in kleinen Kolonien auf der Oberfläche des Stratum corneum und in der äußeren Epidermis. Eine zweite Gruppe von Mikroorganismen, die sich vorübergehend von außen, insbesondere auf exponierten Hautbereichen, ansiedelt, wird als transiente Flora bezeichnet und kann sich auf der gesunden Haut, deren Mikromilieu stark durch die residente Mikroflora bestimmt wird, nicht dauerhaft ansiedeln. In unterschiedlichen Körperregionen variiert die Zusammensetzung der Hautflora in Abhängigkeit vom Mikromilieu der Haut. Die Dichte der Mikroorganismen passt sich dem jeweiligen Hautmilieu an, so daß die Ökologie dieser Körperregionen nicht durch eine übermäßige Besiedlung durch Mikroorganismen aus dem Gleichgewicht gebracht wird. Im Vergleich zum Normalzustand der Haut nimmt die Anzahl der Mikroorganismen bei trockener Haut ab, während die Anzahl der Mikroorganismen bei feuchter Haut, z. B. durch entzündliche Veränderungen bei einem Ekzem, bis um das 1000-fache zunimmt.

60 Die Haut ist als Grenzschicht und Oberfläche des menschlichen Körpers einer Vielzahl externer Stressfaktoren ausgesetzt. Die Human-Haut ist ein Organ, das mit verschiedenartig spezialisierten Zelltypen – den Keratinozyten, Melanozyten, Langerhans-Zellen, Merkel-Zellen und eingelagerten Sinneszellen – den Körper vor äußeren Einflüssen schützt. Hierbei ist zwischen äußeren physikalischen, chemischen und biologischen Einflüssen auf die menschliche Haut zu unterscheiden. Zu den äußeren physikalischen Einflüssen sind thermische und mechanische Einflüsse sowie die Einwirkung von Strahlen zu zählen. Unter den äußeren chemischen Einflüssen sind insbesondere die Einwirkung von Toxinen und Allergenen zu verstehen. Die äußeren biologischen Einflüsse umfassen die Einwirkung fremder Organismen und deren Stoffwechselprodukte.

65 Die Oberfläche der menschlichen Haut wird von einem Fettfilm bedeckt, der, je nach den gegebenen Verhältnissen, als

# DE 198 34 818 A 1

eine Öl-in-Wasser- oder eine Wasser-in-Öl-Emulsion anzusehen ist und zahlreiche Wirkstoffe, wie z. B. Enzyme und Vitamine, enthält. Dieser Feitfilm, der aus den von Talgdrüsen und Keratinozyten abgegebenen Lipiden gebildet wurde, bewahrt die Feuchtigkeit der Haut und schützt den Körper als Hautbarriere vor ungünstigen Umweltfaktoren. Dieses empfindliche Gleichgewicht der Hautbarriere wird durch externe oder interne Faktoren gestört.

Die Mikroorganismen der menschlichen Haut sind verschiedenen Stressfaktoren ausgesetzt. Beispielsweise können sie durch Austrocknung oder durch hohe Salzkonzentrationen auf der Hautoberfläche, z. B. nach dem Schwitzen, geschädigt werden, was eine Schädigung der Hautbarriere zur Folge haben kann. Einige dieser Mikroorganismen – Staphylococcus, Micrococcus, Corynebakterien und Brevibakterien – besitzen jedoch üblicherweise die Fähigkeit, Kompatible Solute zu bilden, um sich gegen Austrocknung oder hohe Salzkonzentration zu schützen und tragen somit zur Ausbildung einer intakten Hautbarriere bei. Die Kompatiblen Solute, die auch als Stressschutzstoffe bezeichnet werden, sind niedermolekulare Substanzen im Cytoplasma.

Bisher wurde hauptsächlich der Versuch unternommen, den Erhalt der Hautfeuchtigkeit durch hydrophile Substanzen, die selbst Wasser binden, zu bewirken (E. A. Galinski, Experientia 49 (1993) 487–496). Diese hydrophilen Substanzen binden jedoch Wassermoleküle des Hydratationswassers ebenso wie freie Wassermoleküle. Dadurch kommt es zwar zu einer Bindung von Wassermolekülen, nicht jedoch zu einem Schutz der Hydrathüllen von Zellen, Proteinen und Zellmembranen.

Ectoinhaltige kosmetische Formulierungen schützen Zellen, Proteine, Enzyme, Vitamine, DNA, Zell- und Biomembranen der Haut vor den Schäden durch Austrocknung und Wasserentzug. Durch die Hydratationswirkung des Ectoins wird das Wassergleichgewicht des Stratum corneum sowie die Hautbarriere stabilisiert. Ectoin beugt einer trockenen und schuppigen Haut vor.

Ectoinhaltige kosmetische Formulierungen schützen zudem die für eine intakte Hautbarriere wichtige Mikroflora der Haut gegen Stress durch Austrocknung und hohe Ionenkonzentration nach dem Schwitzen. Die Stabilisierung der residenten Hautflora durch Ectoin oder seine Derivate ist eine wichtige Voraussetzung für das Gleichgewicht des Mikromilieus der Haut und die Ausbildung einer intakten Hautbarriere.

Bei Ectoin und den Ectoin-Derivaten handelt es sich um niedermolekulare, cyclische Aminosäurederivate, die aus verschiedenen halophilen Mikroorganismen gewonnen werden können. Sowohl Ectoin als auch Hydroxyectoin besitzen den Vorteil, daß sie nicht mit dem Zellstoffwechsel reagieren.

In der DE 43 42 560 wird die Verwendung von Ectoin und Ectoin-Derivaten als Feuchtigkeitsspender in Kosmetikprodukten beschrieben.

Die Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib können in den kosmetischen Zubereitungen als optische Isomere, Diastereomere, Racemate, Zwitterionen, Kationen oder als Gemisch derselben vorliegen. Unter den Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, worin R<sup>1</sup> H oder CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> H oder COOH, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH und n 2 bedeuten. Unter den Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind die Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Ectoin) und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Hydroxyectoin) insbesondere bevorzugt.

Unter dem Begriff "Aminosäure" werden die stereoisomeren Formen, z. B. D- und L-Formen, folgender Verbindungen verstanden: Alanin,  $\beta$ -Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin,  $\gamma$ -Aminobutyrat,  $\text{N}\delta$ -Acetylysin,  $\text{N}\delta$ -Acetylornithin,  $\text{N}\gamma$ -Acetyldiaminobutyrat und  $\text{N}\alpha$ -Acetyldiaminobutyrat. L-Aminosäuren sind bevorzugt.

Aminosäurereste leiten sich von den entsprechenden Aminosäuren ab.

Die Reste folgender Aminosäuren sind bevorzugt: Alanin,  $\beta$ -Alanin, Asparagin, Asparaginsäure, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Serin, Threonin, Valin,  $\gamma$ -Aminobutyrat,  $\text{N}\delta$ -Acetylysin,  $\text{N}\delta$ -Acetylornithin,  $\text{N}\gamma$ -Acetyldiaminobutyrat und  $\text{N}\alpha$ -Acetyldiaminobutyrat.

Die Di- und Tripeptidreste sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in 2 oder 3 Aminosäuren. Die Aminosäuren in den Di- und Tripeptidresten sind durch Amidbindungen miteinander verbunden. Bevorzugte Di- und Tripeptidreste sind aus den bevorzugten Aminosäuren aufgebaut.

Die Alkylgruppen umfassen die Methylgruppe CH<sub>3</sub>, die Ethylgruppe C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, die Propylgruppen CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> sowie die Butylgruppen CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Die bevorzugte Alkylgruppe ist die Methylgruppe.

Bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, wie Na-, K-, Mg- oder Ca-Salze, sowie Salze abgeleitet von den organischen Basen Triethylamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin. Weitere bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formeln Ia und Ib ergeben sich durch Umsetzung mit anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfosäure.

Verbindungen der Formeln Ia und Ib, in denen basische und saure Gruppen wie Carboxyl- oder Aminogruppen in gleicher Zahl vorliegen, bilden innere Salze.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel Ia und Ib ist in der Literatur beschrieben (DE 43 42 560). (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure oder (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure können auch mikrobiologisch gewonnen werden (Severin et al., J. Gen. Microbiol. 138 (1992) 1629–1638).

Bevorzugt sind Enzyme ausgewählt aus Superoxiddismutase, Protease, Lipase, Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin, Elastase, Diastase, Katalase, Dihydrogenase, Urease, Lysozym, Nucuraminidase, Peroxidase, Phosphatase, Dismutase, Pa-

# DE 198 34 818 A 1

5 pain, Bromelain, Alcalase, Aminopeptidase K, Aminopeptidase M, Carboxypeptidase A, Carboxypeptidase B, Carboxypeptidase Y, Clostripain, Collagenase, Ficin, Leucin-Amidopeptidase, Lytisches Enzym, Pronase E und Proteinase K in den erfundungsgemäßen kosmetischen Formulierungen enthalten, insbesondere bevorzugt Superoxiddismutase, Protease, Lipase und Dismutase.

10 Bevorzugt sind Vitamine und Vitamin-Derivate ausgewählt aus Vitamin A, Vitamin-A-Propionat, Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Äacetat, Retinol, Vitamin B, Thiaminchloridhydrochlorid (Vitamin B<sub>1</sub>), Riboflavin (Vitamin B<sub>2</sub>), Nicotinsäureamid, Vitamin C (Ascorbinsäure), Vitamin D, Ergocaliferol (Vitamin D<sub>2</sub>), Vitamin E, DL- $\alpha$ -Tocopherol, Tocopherol-E-Äacetat, Tocopherolhydrogensuccinat, Vitamin K<sub>1</sub>, Esculin (Vitamin P-Wirkstoff), Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>), Nicotinsäure (Niacin), Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin, (Vitamin B<sub>6</sub>), Panthothensäure, Biotin, Folsäure und Cobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>) in den erfundungsgemäßen kosmetischen Formulierungen enthalten, insbesondere bevorzugt Vitamin-A-Palmitat, Vitamin C, DL- $\alpha$ -Tocopherol, Tocopherol-E-Äacetat, Nicotinsäure, Panthothensäure und Biotin.

15 Alle in den erfundungsgemäßen Formulierungen enthaltenen Enzyme, Vitamine und Vitamin-Derivate lassen sich nach bekannten Methoden synthetisieren oder sind käuflich erwerbar.

20 Die Herstellung der kosmetischen Formulierung erfolgt, indem eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Formulierungsform gebracht werden. Die Hilfs- und Trägerstoffe stammen aus der Gruppe der Trägermittel, Konservierungsstoffe und anderer üblicher Hilfsstoffe.

25 Die kosmetischen Formulierungen auf der Grundlage einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten werden äußerlich angewendet.

30 Als Anwendungsform seien z. B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle und Sprays. Zusätzlich zu einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten werden der Formulierung beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt.

35 Vorzuhaltende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel, Geruchsverbesserer.

40 Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosedervative, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

45 Puder und Sprays können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

50 Lösungen und Emulsionen können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polycethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

55 Suspensionen können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspendermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

60 Seifen können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten die üblichen Trägerstoffe wie Alkalosalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöl, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

65 Tensidhaltige Reinigungsprodukte können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten die üblichen Trägerstoffe wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholether-sulfaten, Sulfobenzsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Imidazoliniumderivate, Methyltau-

# DE 198 34 818 A 1

rate, Sarkosinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Gesichts- und Körperöle können neben einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten die üblichen Trägerstoffe wie synthetische Öle wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Weitere typisch kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

Der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib in der erfundungsgemäßen kosmetischen Formulierung beträgt vorzugsweise von 0,0001 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,001 bis 10 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung.

Der Anteil der Enzyme in der erfundungsgemäßen kosmetischen Formulierung beträgt vorzugsweise von 0,0001 bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,001 bis 5 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung.

Der Anteil der Vitamine und/oder Vitamin-Derivate in der erfundungsgemäßen kosmetischen Formulierung beträgt vorzugsweise von 0,0001 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,001 bis 20 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung.

Der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib zusammen mit den Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten in der erfundungsgemäßen kosmetischen Formulierung beträgt vorzugsweise von 0,0001 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,001 bis 20 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung.

Das Gewichtsverhältnis der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib zu den Enzymen in der erfundungsgemäßen kosmetischen Formulierung beträgt vorzugsweise von 1 : 1 bis 1000 : 1, besonders bevorzugt von 1 : 1 bis 100 : 1.

Das Gewichtsverhältnis der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib zu den Vitaminen und/oder Vitamin-Derivaten der erfundungsgemäßen kosmetischen Formulierung beträgt vorzugsweise von 1 : 100 bis 1000 : 1, besonders bevorzugt von 1 : 10 bis 100 : 1.

Die Bestimmung der Enzym-Aktivität kann sowohl *in vivo* als auch *in vitro* nach bekannten Methoden erfolgen. *In vitro*-Bestimmungen der Enzymaktivität können beispielsweise nach Einwirkung von Stressfaktoren wie z. B. Hitze oder Trockenheit mit validierten Enzymtests, die für viele Enzyme käuflich erwerbar sind, wie z. B. das "Elastase Kit", erfolgen. *In vivo*-Bestimmungen der Aktivität von Hautenzymen, wie z. B. Protease oder Dismutase, erfolgen beispielsweise darunter, daß ein bestimmtes Hautareal zunächst mit Ectoin vorbehandelt wird und anschließend einem Trockenstress ausgesetzt wird. Nach Entfernen der Enzyme auf der Haut, z. B. durch Tape-stripping, wird eine Enzymbestimmung nach bekannten Methoden durchgeführt. Nach dem schichtweise erfolgenden Abziehen der Hautzellen läßt sich die Enzymaktivität der einzelnen Zellschichten bestimmen.

Zur Feststellung der stabilisierenden Wirkung von Ectoin oder seinen Derivaten auf Vitamine und Vitamin-Derivate kann deren chemische und physikalische Stabilität durch Standard-Tests nachgewiesen werden.

Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den kosmetischen Formulierungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erwerbar oder können nach bekannten Methoden synthetisiert werden. Die folgenden Beispiele dienen zur Verdeutlichung der Erfindung und sind keinesfalls als Limitierung aufzufassen. Alle %-Angaben sind Gewichtsprozent.

## Beispiel 1

Aus folgenden Komponenten wird ein erfundungsgemäßes Hautpflegegel (O/W) enthaltend Ectoin und Vitamin C hergestellt:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 198 34 818 A 1

			<u>Gew.-%</u>
	<b>A</b> Mandelöl	(2)	8.0
5	Eutanol G	(3)	2.0
	Luvitol EHO	(4)	6.0
	Oxynex K flüssig (Art.-Nr. 108324)	(1)	0.05
10			
	<b>B</b> Vitamin C (Art.-Nr. 500074)	(1)	0.5
	Karion F flüssig (Art.-Nr. 102993)	(1)	4.0
15	<b>Konservierungsmittel</b>		q.s.
	Wasser, demineralisiert		ad 100
20	<b>C</b> Sepigel 305	(5)	3.0
	<b>D</b> Ectoin	(1)	1.0
25	Als Konservierungsmittel können 0.05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 107427) oder 0.15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 106757)		
30	verwendet werden.		

Herstellung

35 Die vereinigte Phase B wird unter Rühren langsam in die Phase C eingetragen. Danach wird die vorgelöste Phase A zugesetzt. Es wird gerührt bis die Phasen homogen gemischt sind. Anschließend wird Phase D zugegeben und bis zur Homogenität gerührt.

Bezugsquellen

40 (1) Merck KGaA, Darmstadt  
 (2) Gustav Heess, Stuttgart  
 (3) Henkel KGaA, Düsseldorf  
 (4) BASF AG, Ludwigshafen  
 45 (5) Seppic, Frankreich

Beispiel 2

50 Aus folgenden Komponenten wird ein erfindungsgemäßes Hautpflegegel (O/W) enthaltend Ectoin und Protease hergestellt:

55

60

65

DE 198 34 818 A 1

			<u>Gew.-%</u>	
<b>A</b>	Mandelöl	(2)	8.0	
	Eutanol G	(3)	2.0	5
	Luvitol EHO	(4)	6.0	
	Oxynex K flüssig (Art.-Nr. 108324)	(1)	0.05	10
<b>B</b>	Protease (Pepsin)	(Art.-Nr. 107185)	(1)	0.01
	Karion F flüssig (Art.-Nr. 102993)	(1)	4.0	
	Konservierungsmittel		q.s.	15
	Wasser, demineralisiert		ad 100	
<b>C</b>	Sepigel 305	(5)	3.0	20
<b>D</b>	Ectoin	(1)	1.0	25
	Als Konservierungsmittel können 0.05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 107427) oder 0.15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 106757)			30
	verwendet werden.			

Herstellung

Die vereinigte Phase B wird unter Rühren langsam in die Phase C eingetragen. Danach wird die vorgelöste Phase A zugesetzt. Es wird gerührt bis die Phasen homogen gemischt sind. Anschließend wird Phase D zugegeben und bis zur Homogenität gerührt. 35

Bezugsquellen

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) Gustav Heess, Stuttgart
- (3) Henkel KGaA, Düsseldorf
- (4) BASF AG, Ludwigshafen
- (5) Seppic, Frankreich

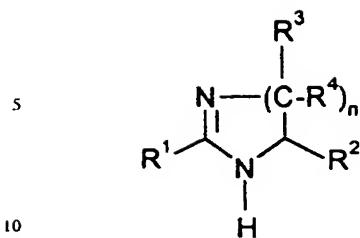
Patentansprüche

1. Kosmetische Formulierung enthaltend  
a) eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib

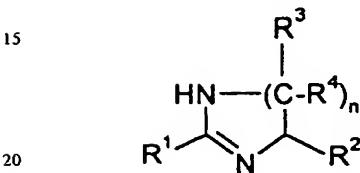
55

60

65



Ia



Ib,

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

R<sup>1</sup> H oder Alkyl,

R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

bedeuten und

b) eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten.

2. Kosmetische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formeln Ia und Ib ausgewählt sind aus den Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure.

3. Kosmetische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Enzyme ausgewählt sind aus Superoxiddismutase, Protease, Lipase, Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin, Elastase, Diastase, Katalase, Dehydrogenase, Urease, Lysozym, Neuraminidase, Peroxidase, Phosphatase, Dismutase, Papain, Bromelain, Alcalase, Aminopeptidase K, Aminopeptidase M, Carboxypeptidase A, Carboxypeptidase B, Carboxypeptidase Y, Clostripain, Collagenase, Ficin, Leucin-Amidopeptidase, Lytisches Enzym, Pronase E und Proteinase K.

4. Kosmetische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Vitamine und/oder Vitamin-Derivate ausgewählt sind aus Vitamin A, Vitamin-A-Propionat, Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Acetat, Retinol, Vitamin B, Thiaminchloridhydrochlorid, Riboflavin, Nicotinsäureamid, Vitamin C, Vitamin D, Ergocalciferol, Vitamin E, DL- $\alpha$ -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Tocopherolhydrogencsuccinat, Vitamin K<sub>1</sub>, Esculin, Thiamin, Nicotinsäure, Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin, Panthotheninsäure, Biotin, Folsäure und Cobalamin.

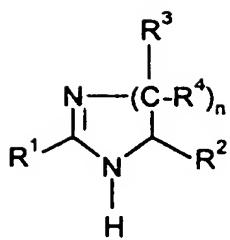
5. Kosmetische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib von 0,0001 bis 50 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung beträgt und der Anteil der Enzyme von 0,0001 bis 10 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung beträgt.

6. Kosmetische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib von 0,0001 bis 50 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung beträgt und der Anteil der Vitamine und/oder Vitamin-Derivate von 0,001 bis 20 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung beträgt.

7. Kosmetische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion, einer Paste, einer Salbe, eines Gels, einer Creme, einer Lotion, eines Puders, einer Seife, eines tensidhaltigen Reinigungspräparates, eines Öls, eines Lippenstifts, eines Lippenpflegestifts, einer Mascara, eines Eyeliners, von Lidschatten, von Rouge, eines Puder-, Emulsions- oder Wachs-Make ups, eines Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparats oder eines Sprays vorliegt.

8. Verwendung von

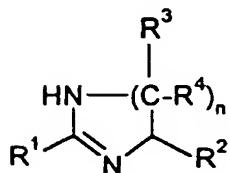
a) einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



Ia

5

10



Ib,

15

20

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei  
 R<sup>1</sup> H oder Alkyl,  
 R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>,  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH,  
 n 1, 2 oder 3,  
 Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und  
 R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

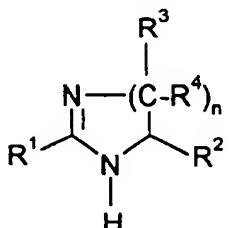
25

30

zum Schutz und/oder zur Stabilisierung von einer oder mehreren in einer kosmetischen Formulierung enthaltenen Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten.

## 9. Verwendung von

a) einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib

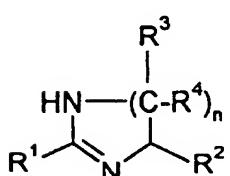


Ia

35

40

45



Ib,

50

55

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei  
 R<sup>1</sup> H oder Alkyl,  
 R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>,  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH,  
 n 1, 2 oder 3,  
 Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und  
 R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest  
 bedeuten und

60

b) einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung.

65

10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Pflege und/oder Prophylaxe einer trockenen und/oder schuppigen Haut.  
 11. Verwendung nach Anspruch 9 zum Schutz der menschlichen Haut gegen Trockenheit und/oder hohe Salzkon-

# DE 198 34 818 A 1

zentrationen.

12. Verwendung nach Anspruch 9 zum Schutz von Zellen, Proteinen, und/oder Biomembranen der menschlichen Haut.

13. Verwendung nach Anspruch 9 zum Schutz der Mikroflora der menschlichen Haut.

14. Verwendung nach Anspruch 9 zur Stabilisierung der Hautbarriere.

15. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und einer oder mehreren Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die kosmetische Formulierung in Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion, einer Paste, einer Salbe, eines Gels, einer Creme, einer Lotion, eines Puders, einer Seife, eines tensidhaltigen Reinigungspräparates, eines Öls, eines Lippenstifts, eines Lippenpflegestifts, einer Mascara, eines Eyeliners, von Lidschatten, von Rouge, eines Puder-, Emulsions- oder Wachs-Make ups, eines Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparats oder eines Sprays einsetzt.

16. Verwendung nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten zur äußeren Anwendung in Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion, einer Paste, einer Salbe, eines Gels, einer Creme, einer Lotion, eines Puders, einer Seife, eines tensidhaltigen Reinigungspräparates, eines Öls, eines Lippenstifts, eines Lippenpflegestifts, einer Mascara, eines Eyeliners, von Lidschatten, von Rouge, eines Puder-, Emulsions- oder Wachs-Make ups, eines Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparats oder eines Sprays einsetzt.

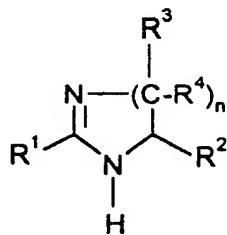
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formeln Ia und Ib ausgewählt sind aus den Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Enzyme ausgewählt sind aus Superoxiddismutase, Protease, Lipase, Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin, Elastase, Diastase, Katalase, Dehydrogenase, Urease, Lysozym, Neuraminidase, Peroxidase, Phosphatase, Dismutase, Papain, Bromelain, Alkalase, Aminopeptidase K, Aminopeptidase M, Carboxypeptidase A, Carboxypeptidase B, Carboxypeptidase Y, Clostripain, Collagenase, Ficin, Leucin-Amidopeptidase, Lytisches Enzym, Pronase E und Proteinase K.

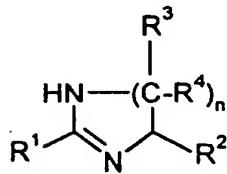
19. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Vitamine und/oder Vitamin-Derivate ausgewählt sind aus Vitamin A, Vitamin-A-Propionat, Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Acetat, Retinol, Vitamin B, Thiaminchloridhydrochlorid, Riboflavin, Nicotinsäureamid, Vitamin C, Vitamin D, Ergocalciferol, Vitamin E, DL- $\alpha$ -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Tocopherolhydrogensuccinat, Vitamin K<sub>1</sub>, Esculin, Thiamin, Nicotinsäure, Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin, Panthothenäure, Biotin, Folsäure und Cobalamin.

20. Verfahren zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



Ia



Ib,

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

R<sup>1</sup> H oder Alkyl,

R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest bedeuten und

b) eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete kosmetische Formulierungsform bringt.